

大環状抗生物質の生合成における立体構造(2)

著者	柴田 潔, 薩摩林 貞美
雑誌名	日本歯科大学紀要. 一般教育系
巻	23
ページ	89-94
発行年	1994-03-20
URL	http://doi.org/10.14983/00000424



大環状抗生物質の生合成における立体構造 II

Stereostructure at the Biosynthesis of Macrocyclic Antibiotics. II

歯学部 柴 田 潔
薩摩林 貞 美

Kiyoshi SHIBATA and Sadayoshi SATSUMABAYASHI

Department of Chemistry, The Nippon Dental University,
Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo 102, JAPAN

(1993 年 11 月 30 日 受理)

アンサマイシン系抗生物質のクロモフォア部分はシキミ酸に由来する“C₇N”ユニットより、またアンサ鎖部分は“C₇N”ユニットをスターターとして、ポリケチドの縮合伸張（エロンゲーション）を経て生合成されることが知られている¹⁾。著者らは、前報²⁾において、ベンゾキノイドタイプに属するアンサマイシン系抗生物質、ハービマイシン³⁾、ゲルダナマイシン⁴⁾などの生合成経路の類似性から、ポリケチドのエロンゲーションによって生じる鎖状部分に含まれる不斉炭素原子の立体配置に“Celmer's model”を適用し、生合成と立体構造との関連性についての考察からベンゾキノイドタイプのアンサマイシン群抗生物質についても適用が可能であることを明らかにした。このことから、他のアンサマイシン系化合物についても“Celmer's model”の適用を試みた。

アンサマイシン抗生物質の中で、クロモフォアとしてベンゾキノンまたは、ベンゼン骨格を有する化合物群には、ハービマイシン類 (1)、ゲルダナマイシン (2) 及びマクベシン (3)⁵⁾の他に、メタンシン (4)⁶⁾、アンサミトシン (5)⁷⁾、アンサトリエニン (6)⁸⁾、マイコトリエニン (7)⁹⁾、トリエノマイシン (8)¹⁰⁾等が知られており、1～5の化合物は15個、また、6～9の化合物は18個の炭素より構成される炭素鎖（アンサ鎖）を有しており、Fig. 1に示すようにそれらの構造は近似している。

4を除く1～8の化合物を二次代謝物として生産する放線菌は、近隣種に位置するが、

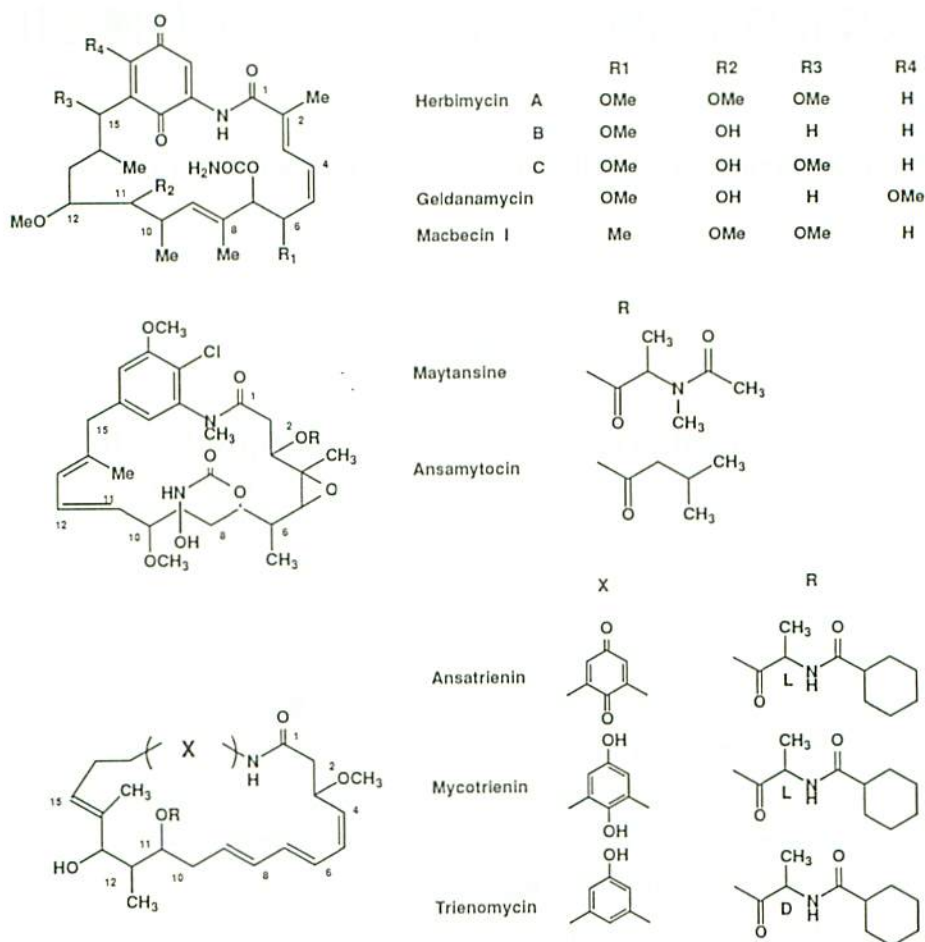


Fig. 1. Structure of the ansamycin antibiotics

4 は Kupchan らによりエチオピアやケニアに自生する植物 *Meytenus ovatus* より単離されたアルカロイドであり⁶⁻¹¹⁾、また、同植物の根は、現地人の民間薬として利用され、後の薬理学的評価により強い抗腫瘍活性をもつことが明らかになっている⁶⁻²⁾。また、アンサマイシン抗生物質の立体構造についての報告では、X線結晶構造解析により、3, 4, 7では絶対構造が、また、1, 2では相対構造がそれぞれ明らかになっている。一方、これらの化合物の中で生合成経路を明らかにするための¹³Cおよび¹⁴Cなどのラベル体を用いた生合成前駆体の取り込み実験についての報告は、1, 2および6についてのみ見られる。これらのことから、報告のない各化合物4, 5, 7, 8に対して、ポリケチドによる

生合成経路での前駆体として一般的なアセテート (A) およびプロピオネート (P) のラクタム環への取り込みパターンを予想し、立体構造との相関を検討した。

結果と考察

生合成経路について見てみると、化合物 **7** および **8** の構造は、**6** と比較するとクロモファー部分およびラクタム環外の側鎖部分は異なるが、ラクタム環構成炭素数および側鎖の結合に関するもの以外の置換基は同一である。これより、 C_7N ユニットをスターターとしてポリケチド鎖が A-P-P-A-A-A-A の順に縮合伸張 (エロンゲーション) し、最終的に C_7N ユニットのアミノ基との閉環反応によりラクタム環が形成されることが予想される (Fig. 2)。

また、**4** および **5** の構造は Fig. 1 に示したように、化合物 **1** と近似しており、同一の炭素数よりラクタム環が構成されているいっぽうで、クロモファー部分にベンゼン骨格を有することや側鎖をもつことなどの相違点が見られる。先と同様に検討したアセテート (A) およびプロピオネート (P) の **4** および **5** のラクタム環への取り込みパターンは、 C_7N ユニットをスターターとして P-A-A-A-P-P-A の順にエロンゲーションしているものと推定される。ここで、11~14 位の炭素に対する取り込みパターンと構造を見ると、前駆体化合物の分子間ではなく分子内に二重結合構造が存在することになり、他化合物の二重結合部分と比較すると前駆体ユニットの取り込みパターンが異なるが、縮合後またはラクタム環形成後の水素原子の脱離による構造変化によるものと推定した (Fig. 2)。

ベンゾキノイド系抗生物質 **1**, **2** および **3** の生合成においては、各前駆体の結合ユニットがほぼ一致し、それに携わる酵素も同一の性質を示すものと思われ、ポリケチドのエ

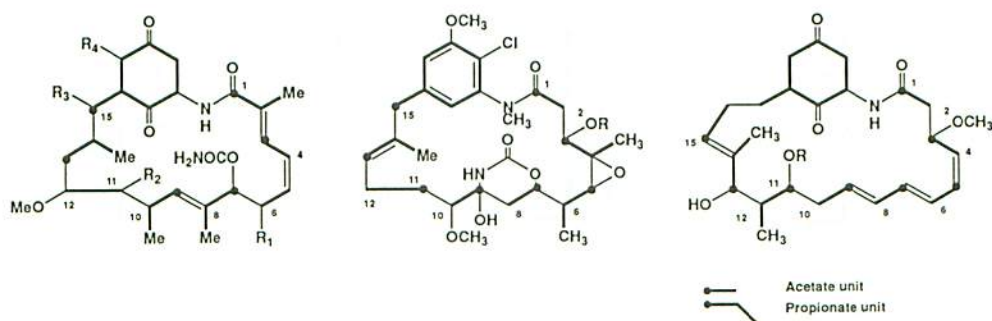


Fig 2. Biosynthetic origin of ansamycin antibiotics

ロンゲーションにおける酵素反応の進行が立体特異的に行なわれることを考慮すると、生合成ユニットが同一な部分の立体構造は同じものと推定できた。しかしながら、4と5は同数の炭素よりなるラクタム環を有するものの、各生合成前駆体のユニットは1と全く別種である。このことから、基本骨格は類似しているものの、縮合酵素（コンデンシングエンザイム）が異なることは明らかであり、同一の生合成ユニットにおける立体構造を論議することはできない。また同様に、6、7および8はラクタム環構成炭素数も生合成ユニットも1および4、5と異なり生合成ユニットにおける立体構造を論議することはできない。

そこで、それぞれの化合物が有する不斉炭素原子をFisher投影図で表わし、化合物の構造上の位置番号に従って表わす“Celmer's model”を適用し、さらに生合成経路を考慮して、スターターであるC₇Nユニットに対する結合部位をそろえてそれぞれの化合物の構造をFig. 3に示し、鎖状炭素部分の立体構造について比較を行なった。

一方、2のX線結晶構造解析の結果からラクタム環構造に含まれる不斉炭素原子は7個（6、7、10、11、12、14、15）有り、ポリケチド鎖に相当する部分には6個（15位は

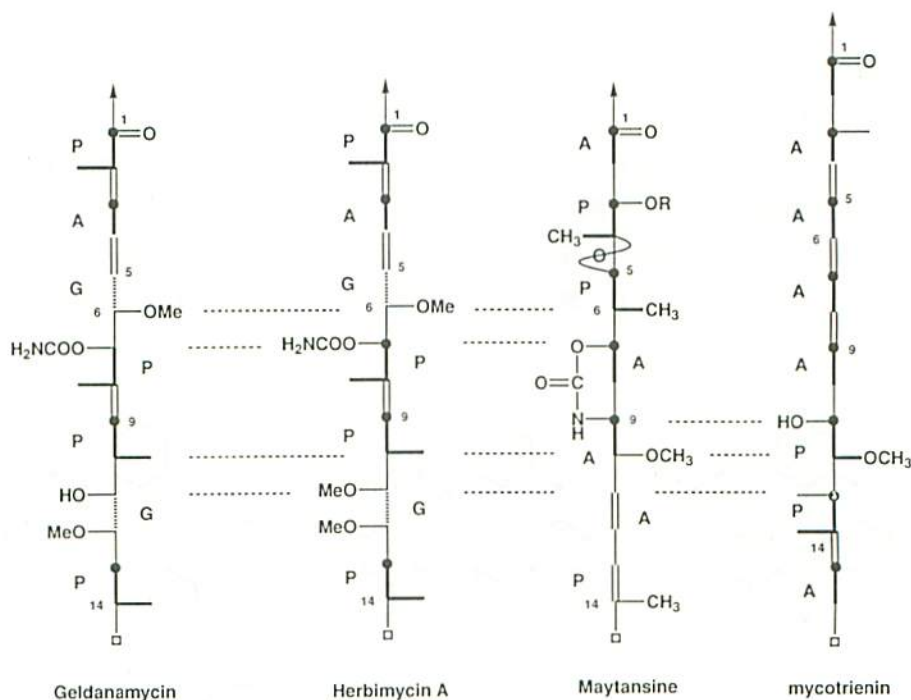


Fig 3. Attempt application of "Celmer's Model" to the Ansamycin Antibiotics

C₇N ユニットの由来する) がある。また、その立体構造はそれぞれ R (6), S (7), S (10), R (11), S (12), S (14) の立体配置を示すことが明らかになっている。ここで、RS 表示による立体の表わしかたは、それぞれの立体異性体を便宜的に区別するために用いられるものであり、現在行なっている生合成過程での置換基の種類に変化が生じた場合、表示も変わってしまう可能性もあり意味を持たないものとなる。このことから、置換基による表示変化の無い Fisher 投影図での DL 表示が、より生合成過程の立体制御を考察する上で有用なことは明らかである。その結果、**2** の各不斉炭素原子の立体配置は D (6), L (7), D (10), L (11), L (12) で表わされる。一方、スターターユニットからの距離 (炭素数) が等しい位置にある置換基は **4** の 6, 7, 10 位および **7** の 12, 13 位に存在し、しかも同一の立体配置をとっていることが判明した。また同様に、**4** の 9 位と **7** の 11 位も同一の配位 (L) をとっていることも判明した。すなわち、これらの関連から、アンサマイシン抗生物質は C₇N ユニットに続くアセテートまたはプロピオネートによるポリケチドの伸張 (エロンゲーション) により生合成される。また、それに携わる縮合酵素群 (コンデensing エンザイム) には、種特異性が見られ、取り込む炭素ユニットは化合物によって異なる。しかし、酵素反応においても、空間的な安定性を考慮して伸張が行なわれるので、ユニットの差異が有ったとしても C₇N ユニットからの炭素数により不斉炭素原子の立体配置は置換基が存在した場合、空間的な安定性をもった決まった配置をとることを示している。すなわち、関連するラクタムの鎖状部分の立体配置を予想することが可能であるとともに、“Celmer's model” の重要性、至便性を再認識させるものである。これら生合成中間体の安定構造については、分子軌道法を用いた各種の手法により確認がまたれるいっぽうで、この予想が他のナフトキノイド系アンサマイシン化合物などへ拡大適用できるかどうかに興味がもたれる。またこれとは別に、微生物の生産する物質と植物が生産する物質の構造が類似し、さらに立体構造も同一であることは興味深く、化合物生成に関与する縮合酵素群の生化学的な特徴の解明が待たれる。

文 献

- 1-1) Ghsalba, O.: *Chimia*. **39**: 79-88, 1985
- 2) Karlsson, A.; G. Sartori & R. J. White: *Eur. J. Biochem.* **47**: 251-263, 1974
- 2) 柴田 潔, 薩摩林貞美: 日本歯科大学紀要第 22 号, 91, 1992
- 3-1) Omura, S.; A. Nakagawa & N. Sadakane: *Tetrahedron Lett.* 1979: 4323-4326, 1979
- 2) Iwai, Y.; A. Nakagawa, N. Sadakane & S. Omura: *J. Antibiotics* **33**: 1114-1119, 1980
- 3) Shibata, K.; S. Satsumabayashi, A. Nakagawa & S. Omura: *J. Antibiotics* **39**: 1630-1633, 1986

- 4) Furusaki, A.; T. Matsumoto, A. Nakagawa & S. Omura : J. Antibiotics **33** : 781-782, 1980
- 4-1) Haber, A.; R. D. Johnson & K. L. Rinehart : J. Am. Chem. Soc. **99** : 3547, 1977
- 2) Celmer, W. D. : Pure Appl. Chem. **28** : 413-425, 1971
- 3) Sasaki, K.; K. L. Rinehart, Jr., G. Slomp, M. F. Grostic & C. Olson : J. Am. Chem. Soc. **92** : 7591-7593, 1970
- 5) Tanida, S.; T. Hasegawa & E. Higashide : J. Antibiotics **33** : 199-204, 1980
- 6-1) Kupchan, S. M.; Y. Komoda, W. A. Count & G. J. Thomas : Am. Chem. Soc. **94** : 1354, 1972
- 6-2) Kupchan, S. M.; A. T. Sneden, A. R. Braufman, G. A. Howie, L. I. Rebhun & R. W. Wang : J. Med. Chem. **21** : 31, 1978
- 7) Taneda, S.; T. Hasegawa, K. Hatano, E. Higashide & M. Yoneda : J. Antibiotics : 192, 1980
- 8) Weber, W.; H. Zahner, M. Damberg & A. Zeeck : Zbl. Bakt. hyg. I. Abt. Orig. C2 : 122, 1981
- 9) Hiramoto, S.; M. Sugita, C. Ando & N. Otake : J. Antibiotics **38** : 1103, 1985
- 10) Funayama, S., K. Okada, K. Komiyama & I. Umezawa : J. Antibiotics **38** : 1107, 1985